

## **Raptor-опосредованная регуляция репликативного старения фибробластов кожи человека**

Т.Н. Прокопьева, Н.Н. Голубцова, А.Г. Гунин  
Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия

### **АННОТАЦИЯ**

**Обоснование.** Репликативное старение фибробластов кожи человека связано с возрастными изменениями сигнального пути mTOR как ключевого регулятора клеточного метаболизма, пролиферации и аутофагии. Несмотря на установленную роль mTOR в старении тканей, данные о его компоненте Raptor, субъединице комплекса mTORC1, обеспечивающей специфичность фосфорилирования субстратов, в контексте физиологического старения кожи остаются недостаточно изученными.

**Цель.** Изучение динамических изменений экспрессии Raptor в фибробластах дермы в процессе развития и старения кожи человека.

**Методы.** Материалом исследования были 134 образца кожи человека в возрастном диапазоне от 20 нед внутриутробного развития до 85 лет.

Фибробласты дермы выявляли иммуногистохимическим методом с использованием первичных поликлональных кроличьих антител к Raptor, виментину и ядерному антигену пролиферирующих клеток (proliferating cell nuclear antigen, PCNA).

Морфометрический анализ выполняли на световом микроскопе Nikon Eclipse 200 (Япония) с использованием программного обеспечения NIS-Elements Br, определяя процентное отношение Raptor+, PCNA+ фибробластов к общему числу фибробластов на 1 мм<sup>2</sup> дермы и содержание виментин+ фибробластов.

Статистическая обработка включала *t*-критерий Стьюдента ( $p < 0,05$ ), непараметрический корреляционный анализ по Спирмену и однофакторный дисперсионный анализ для выявления возрастных трендов.

**Результаты.** Выявлено статистически значимое снижение доли Raptor+ фибробластов с 92,8% на эмбриональном этапе до 87,2% к 85 годам жизни ( $p < 0,05$ ). Отрицательная динамика экспрессии Raptor коррелировала с уменьшением числа PCNA+ и виментин+ клеток, что указывает на функциональную связь между активностью mTORC1, пролиферативным потенциалом фибробластов и их метаболическим статусом.

**Заключение.** Raptor является одним из регуляторов репликативного старения фибробластов дермы, модулирующим баланс между анаболизмом и катаболизмом. Полученные данные расширяют представления о механизмах возрастных изменений численности фибробластов кожи человека.

**Ключевые слова:** кожа; старение; пролиферация; фибробласты; апоптоз; mTOR; Raptor; PCNA.

### **Как цитировать:**

Прокопьева Т.Н., Голубцова Н.Н., Гунин А.Г. Raptor-опосредованная регуляция репликативного старения фибробластов кожи человека // Гены и клетки. 2026. Т. 21, № 2. С. XX–XX. DOI: 10.17816/gc689855 EDN: ODIDIM

**Рукопись получена:** 26.08.2025 **Рукопись одобрена:** 29.12.2025 **Опубликована online:** 30.04.2026

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International

© Эко-Вектор, 2026

## **Raptor-Mediated Regulation of Replicative Aging of Human Skin Fibroblasts**

Tatiana N. Prokopeva, Natalia N. Golubtsova, Andrei G. Gunin  
Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russia

### **ABSTRACT**

**BACKGROUND:** Replicative aging of human skin fibroblasts is associated with age-related changes in the mTOR signaling pathway, a key regulator of cellular metabolism, proliferation, and autophagy. Despite the established role of mTOR in tissue aging, data on its component Raptor – a subunit of the mTORC1 complex that ensures substrate phosphorylation specificity – in the context of physiological skin aging remain insufficiently studied.

**AIM:** To study dynamic changes in Raptor expression in dermal fibroblasts during human skin development and aging.

**METHODS:** The study material consisted of 134 human skin samples ranging from 20 weeks of gestation to 85 years of age. Dermal fibroblasts were detected by immunohistochemistry using primary polyclonal rabbit antibodies to Raptor, vimentin, and proliferating cell nuclear antigen (PCNA). Morphometric analysis was performed using a Nikon Eclipse 200 light microscope (Japan) with NIS-Elements Br software, calculating the percentage of Raptor+ and PCNA+ fibroblasts relative to the total number of fibroblasts per 1 mm<sup>2</sup> of dermis, as well as the absolute count of vimentin+ fibroblasts. Statistical analysis included Student's *t*-test ( $p < 0.05$ ), nonparametric Spearman correlation analysis, and one-way ANOVA to identify age-related trends.

**RESULTS:** A statistically significant decrease in the proportion of Raptor+ fibroblasts was observed, from 92.8% at the embryonic stage to 87.2% by age 85 years ( $p < 0.05$ ). The negative trend in Raptor expression correlated with a decrease in the number of PCNA+ and vimentin+ cells, indicating a functional relationship between mTORC1 activity, proliferative potential of fibroblasts, and their metabolic status.

**CONCLUSION:** Raptor is a regulator of replicative aging of dermal fibroblasts, modulating the balance between anabolism and catabolism. These findings expand our understanding of the mechanisms of age-related changes in the number of human skin fibroblasts.

**Keywords:** skin; aging; proliferation; fibroblasts; apoptosis; mTOR; Raptor; PCNA.

### **To cite this article:**

Prokopeva TN, Golubtsova NN, Gunin AG. Raptor mediated regulation of replicative aging in human skin fibroblasts. *Genes & cells*. 2026;21(2):XX–XX. DOI: 10.17816/gc689855 EDN: ODIDIM

**Submitted:** 26.08.2025 **Accepted:** 29.12.2025 **Published online:** 30.04.2026

Article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License

© Eco-Vector, 2026

## ВВЕДЕНИЕ

Во время развития и старения человека клеточный метаболизм требует разного количества ресурсов: факторов роста, питательных веществ, энергии и макромолекул, таких как белки, нуклеиновые кислоты, липиды и углеводы.

В регуляции клеточного гомеостаза и в контроле репликативной способности клеток в антенатальный и постнатальный периоды онтогенеза задействован сигнальный путь mTOR [1, 2]. Изменение клеточного метаболизма, связанное с возрастом [3] или различными заболеваниями, такими как рак, сахарный диабет 2-го типа и дегенеративные неврологические расстройства [1, 4], в том числе опосредовано mTOR-сигнализацией.

mTOR (mammalian target of rapamycin) представляет собой атипичную серин/треониновую (S/T) протеинкиназу массой 289 кДа, принадлежащую к семейству фосфоинозитид-3-киназ-родственных киназ (PI3-K), и присутствует у всех эукариот [1]. mTOR взаимодействует с несколькими белками, образуя два различных комплекса — mTORC1 и mTORC2 [3]. mTORC1 состоит из трёх компонентов: mTOR, белка SEC138 (mLST8) и регуляторно-ассоциированного белка Raptor (regulatory-associated protein of mTOR), который необходим для распознавания специфических субстратов [5]. Комплекс белков mTORC1 определяет восприимчивость к питательным веществам, таким как аминокислоты и глюкоза, контролируя рост клетки путём активации анаболических процессов. Для активации mTORC1 требуются цитоплазматические ГТФазы (ГТФ — гуанозинтрифосфат), такие как Rag ГТФаза (recombination activation genes) и Rheb ГТФаза (ras homolog enriched in brain). При этом Rag ГТФаза взаимодействует с Raptor при наличии питательных веществ в цитоплазме клетки и перемещает mTORC1 на поверхность лизосом, где последние активируются Rheb ГТФазой [4].

Сигнальный путь mTOR участвует в морфогенезе кожи, регулируя дифференцировку кератиноцитов, включая эпидермальную стратификацию и образование волосных фолликулов [5, 6]. Мультипротеиновые комплексы mTOR (mTORC1 и mTORC2) регулируют процессы формирования защитного эпидермального барьера, обуславливая ранние и конечные стадии эпидермальной дифференцировки [6]. mTOR регулирует содержание нуклеотидов в процессе роста клеток кожи, а mTORC1 контролирует биосинтез пуринов и пиримидина [7]. mTORC1 также является основным регулятором аутофагии. Он способствует подавлению аутофагии с целью снижения катаболизма вновь синтезированных клеточных компонентов и биосинтеза лизосом. Активация аутофагии происходит при участии серин/треониновой киназы ULK1, которая активируется при стрессовых или дефицитных условиях [8].

Следует отметить, что к настоящему времени данные по локализации и содержанию субъединицы Raptor мультипротеинового комплекса mTORC1 в коже человека в возрастном ракурсе отсутствуют. Между тем известно, что снижение экспрессии Raptor коррелирует с нарушением функциональной активности mTORC1 и может быть связано с процессами клеточной сенесценции, включая репликативное старение [9, 10].

Таким образом, старение кожи связано с сигнальным путём mTOR, причём ингибирование mTOR может оказывать противовозрастное действие. Однако данные о представленности Raptor, одного из важнейших маркёров и потенциальных мишеней для модуляции репликативного старения дермальных фибробластов, отсутствуют.

## ЦЕЛЬ

Изучение динамических изменений экспрессии Raptor в фибробластах дермы в процессе развития и старения кожи человека.

## МЕТОДЫ

В качестве материала исследования использовали микропрепараты кожи человека, полученные при аутопсии в возрастном диапазоне от 20 нед внутриутробного развития до 85 лет. Всего исследовано 134 фрагмента кожи плодов, мужчин и женщин.

Для верификации структур кожи человека (плода) проведено традиционное окрашивание срезов гематоксилином и эозином.

Для оценки экспрессии Raptor в фибробластах применён иммуногистохимический (ИГХ) метод и использованы первичные поликлональные кроличьи антитела к Raptor (GTX132303; GeneTex,

США, разведение 1:50). Для определения общей численности фибробластов в дерме применяли виментин (GTX100619; GeneTex, США, разведение 1:50) — маркер промежуточных филаментов. Активность пролиферации фибробластов в разные возрастные периоды была оценена с помощью ИГХ-реакции к ядерному антигену пролиферирующих клеток (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) (АНР1419; AbDSerotec, Великобритания, разведение 1:100). Для визуализации антигена применяли кроличью полимерную систему, конъюгированную с пероксидазой (GTX83399; GeneTex, США). Активность пероксидазы определяли с помощью перекиси водорода и диаминобензидина (Sigma Chemical Co., США). Структуры, экспрессирующие Raptor, виментин и PCNA имели коричневый цвет, ядра клеток докрашивали гематоксилином. При использовании 1% кроличьей сыворотки с целью контроля специфичности ИГХ-окрашивания положительной реакции не выявлено.

Морфологическое исследование окрашенных препаратов, в том числе количественный и качественный анализ, проводили с помощью микроскопа Nikon Eclipse 200 (Nikon, Япония) и камеры DS-Ri2 (Nikon, Япония). Фотографирование микропрепаратов кожи человека (плода) осуществляли при увеличении  $\times 400$  в 3–5 случайно выбранных полях зрения. В полученных микрофотографиях предварительно вычисляли площадь исследуемых участков срезов кожи с помощью программы NIS-Elements Br (Nikon, Япония), далее подсчитывали численность фибробластов дермы, положительно окрашенных на Raptor и PCNA, а также их общую численность при окрашивании на виментин в  $1 \text{ мм}^2$  дермы. В результате мы оценивали процентное содержание позитивных фибробластов к общему числу фибробластов на  $1 \text{ мм}^2$  дермы в случае каждого маркера. Весь массив полученных данных был дешифрован и разделён на 5 групп по возрастному признаку: группа 1 ( $n=29$ ) — 20–40 нед внутриутробного возраста; группа 2 ( $n=24$ ) — от рождения до 20 лет; группа 3 ( $n=28$ ) — от 21 года до 40 лет; группа 4 ( $n=25$ ) — от 41 года до 60 лет; группа 5 ( $n=28$ ) — от 61 до 85 лет (табл. 1).

**Статистическая обработка.** По каждой группе рассчитывали средние арифметические величины ( $M$ ) и их стандартные ошибки ( $m$ ). Использовали  $t$ -критерий Стьюдента, непараметрический корреляционный метод Спирмена, однофакторный дисперсионный анализ (фактор–возраст). В работе не учитывали гендерную принадлежность изучаемых срезов кожи человека (плода) ввиду того, что однофакторный дисперсионный анализ не выявил статистически значимого ( $p > 0,05$ ) влияния данного фактора на изменение количества Raptor<sup>+</sup>, виментин<sup>+</sup>, PCNA<sup>+</sup> фибробластов в дерме кожи человека.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам проведённого исследования Raptor<sup>+</sup> фибробласты были выявлены во всех образцах кожи плодов, мужчин и женщин начиная от 20 нед внутриутробного развития вплоть до 85-летнего возраста. Однако доля Raptor<sup>+</sup> фибробластов имела возрастные особенности.

На этапе антенатального развития (20–40 нед внутриутробного возраста) доля Raptor<sup>+</sup> фибробластов составила  $92,8 \pm 0,9\%$  (рис. 1; рис. 2, а). Согласно ранее установленным данным, общее число фибробластов в коже плодов достигало  $4893,2 \pm 387,7$  кл. на  $1 \text{ мм}^2$  дермы (рис. 3, а), при этом 46% из них имели положительную реакцию на PCNA (рис. 3, б) [11].

В возрастной группе от рождения до 20 лет доля Raptor<sup>+</sup> фибробластов статистически значимо не изменилась по сравнению с плодами (см. рис. 1). Однако общее содержание виментин<sup>+</sup> фибробластов статистически значимо снизилось в 2,4 раза ( $p < 0,001$ ,  $t$ -тест Стьюдента), а PCNA<sup>+</sup> фибробластов — в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ,  $t$ -тест Стьюдента) по сравнению с группой 1.

В возрастной период от 21 года до 40 лет выявлено  $89,1 \pm 1,4\%$  фибробластов с экспрессией Raptor (см. рис. 1). Виментин<sup>+</sup> фибробласты в данной группе составляли  $1454,1 \pm 97,2$  кл. на  $1 \text{ мм}^2$  дермы (см. рис. 3, а), что в 1,4 раза ниже по сравнению с группой 2. Доля PCNA<sup>+</sup> фибробластов была статистически значимо ниже по отношению к предыдущему возрасту и составила  $23,8 \pm 3,4\%$  ( $p < 0,01$ ,  $t$ -тест Стьюдента) (см. рис. 3, б).

Доля Raptor<sup>+</sup> фибробластов в возрастной группе от 41 года до 60 лет составила  $88,8 \pm 0,9\%$  (см. рис. 1), что статистически значимо отличается от значений группы 3 ( $p < 0,001$ ,  $t$ -тест Стьюдента). Общее содержание виментин<sup>+</sup> фибробластов снизилось на уровне тенденции — до  $1406,2 \pm 51,9$  кл. на  $1 \text{ мм}^2$  дермы (см. рис. 3, а) в сравнении с группой 3 ( $p < 0,01$ ). Доля PCNA<sup>+</sup> фибробластов в этот возрастной период составляла  $21,5 \pm 3,4\%$  (см. рис. 3, б), статистическая значимость по сравнению с предыдущей группой не установлена ( $p > 0,05$ ).

В пожилом возрасте (от 61 до 85 лет) доля Raptor+ фибробластов уменьшилась до  $87,2 \pm 1,3\%$  (см. рис. 1; рис. 2, *b*), что статистически значимо ниже показателя группы 4 ( $p < 0,01$ , *t*-тест Стьюдента). Общее число виментин+ фибробластов снизилось до  $1349,4 \pm 42,4$  кл. на  $1 \text{ мм}^2$  дермы (см. рис. 3, *a*) ( $p < 0,01$ ). Доля PCNA+ фибробластов в этой группе составила  $21,7 \pm 2,1\%$  (см. рис. 3, *b*), что не отличается от показателей группы 4 ( $p > 0,05$ ).

Результаты однофакторного дисперсионного анализа (фактор—возраст) подтвердили наличие статистически значимых динамических изменений экспрессии Raptor ( $p < 0,05$ ), а также статистически значимое влияние возраста на содержание виментин+ и PCNA+ фибробластов в дерме (оба  $p < 0,001$ ) в процессе развития и старения кожи человека.

Методом непараметрической корреляции Спирмена установлена положительная корреляция между долей Raptor+ фибробластов и общей численностью фибробластов в дерме ( $r=0,27$ ;  $p < 0,05$ ), между долей Raptor+ фибробластов и долей пролиферирующих фибробластов ( $r=0,21$ ;  $p < 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проделанного исследования установлено, что Raptor+ фибробласты выявляются в коже человека от 20 нед внутриутробного развития до 85-летнего возраста. Доля фибробластов, экспрессирующих специфичный для mTORC1 белок Raptor, статистически значимо снижается во временном аспекте, однако во все возрастные периоды доля таких клеток значительно превалирует по сравнению с Raptor-негативными фибробластами. Согласно литературным данным, комплекс mTORC1 усиливает анаболические пути для производства различных биомолекул, таких как белки, липиды, нуклеотиды, и подавляет катаболические пути, ведущие к аутофагии [11, 12]. Эти процессы важны для процессов роста и деления клеток, которые реализуются в антенатальный период, по всей видимости, с участием Raptor [3].

Согласно ранее опубликованным нами данным [11], в коже человека после рождения наблюдается экспоненциальное снижение численности фибробластов. В этот же возрастной период происходит уменьшение доли пролиферирующих фибробластов, что частично объясняет возрастную отрицательную динамику изменения общего числа фибробластов в дерме [12, 13]. Однако доля Raptor+ фибробластов после рождения сохраняется на уровне более 90%. Можно предположить, что Raptor-опосредованные механизмы, стимулирующие пролиферацию в постнатальный период, сдерживаются негативными регуляторами. В их числе аминокислотный дефицит (например, лейцина) ингибирует гетеродимеры Rag, которые могут связываться с Raptor, что приводит к привлечению mTORC1 на лизосомальную поверхность, где расположен комплекс Rheb—ГТФ (ГТФ-связывающий гомолог Ras, обогащенный мозговым белком). Активация mTORC1 может произойти только в случае единомоментной активации Rag и Rheb [3]. В то же время Rheb может подавляться TNF-зависимым механизмом (TNF — фактор некроза опухоли, tumor necrosis factor) через ингибитор субъединицы бета-киназы ядерного фактора каппа В (IKK $\beta$ ). В наших предыдущих исследованиях продемонстрировано увеличение доли TNF+ фибробластов в дерме от рождения до 20 лет в 3,3 раза [14], ингибирование Rheb в свою очередь будет активировать комплекс mTORC1 и стимулировать процессы пролиферации, подавляя аутофагию [3]. Согласно данным литературы, процессы аутофагии в фибробластах дермы носят протективный характер (например, при воздействии ультрафиолетового излучения) — путём удаления повреждённых органелл и белковых агрегатов [12, 13, 15], что необходимо для структурного обеспечения репликативных процессов. Все функциональные механизмы требуют достаточной концентрации глюкозы и аденозинтрифосфата в клетке, поэтому могут создаваться условия активации 5'-аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМПК) — стресс-чувствительного метаболического регулятора. Активированная АМПК может ингибировать mTORC1 двумя различными способами: путём фосфорилирования Raptor происходит прямое ингибирование mTORC1, а фосфорилирование и последующая активация комплекса туберозного склероза 2 (TSC2) приводят к косвенному ингибированию mTORC1 [3]. Через нижестоящие эффекторы mTORC1 — рибосомальную протеинкиназу S6 бета-1 (S6K1) и 4EBP1 (eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1) — контролируется синтез белка, а ингибирование аутофагии происходит посредством ингибирования эффектора ULK1 (unc-51 like autophagy activating kinase 1) [7, 8]. Наблюдаемое в исследовании возрастное снижение активности mTORC1 через уменьшение экспрессии Raptor в фибробластах вероятно может обуславливать

адаптивный сдвиг в сторону усиления аутофагии в коже. В этом контексте установленные изменения могут быть частью компенсаторного механизма, направленного на минимизацию накопления клеточного повреждения и сохранение жизнеспособности оставшихся фибробластов. Выявленная положительная корреляция между долей Raptor+ фибробластов и их пролиферативной активностью подтверждает участие Raptor в процессах репликативного старения фибробластов дермы, сопровождающееся снижением пролиферативного потенциала и изменением секреторного профиля [10]. Таким образом, Raptor может выступать как интегральный регулятор репликативного статуса стромальных клеток кожи.

Корреляция между возрастом, PCNA и виментином подтверждает, что снижение экспрессии Raptor+ фибробластов вероятно связано с потерей регенеративного потенциала фибробластов кожи человека [7, 16].

Учитывая, что mTOR как точка воздействия при антивозрастной терапии подтверждается современными исследованиями, демонстрирующими способность модуляции участников сигнального пути mTOR замедлять процессы старения [9, 10], следует предполагать, что ингибирование mTOR-сигнального пути через субъединицу Raptor может улучшать метаболические функции дермальных фибробластов. Это будет поддерживать их регенеративный потенциал и, возможно, откроет путь для клинического применения mTOR-ингибиторов в геронтологии. Полученные нами данные расширяют эти представления, указывая на Raptor как на потенциальный маркер и мишень для терапевтического вмешательства в процессы старения дермы.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Доля Raptor+ фибробластов в дерме человека статистически значимо снижается с 92,8% на этапе эмбрионального развития (20 нед внутриутробного развития) до 87,2% к 85 годам ( $p < 0,05$ ), что подтверждает возрастную специфику регуляции сигнального пути mTORC1 и значимость Raptor как маркера функциональной активности фибробластов кожи.

В постнатальном онтогенезе наблюдается постепенное снижение экспрессии Raptor, отражающее перестройку пролиферативного и метаболического статуса фибробластов. Выявленная однонаправленная динамика изменения доли Raptor+, PCNA+ и виментин+ фибробластов указывает на тесную функциональную связь между экспрессией Raptor и пролиферативным потенциалом клеток, что позволяет рассматривать этот белок как потенциальный молекулярный регулятор репликативного старения фибробластов дермы.

Снижение экспрессии Raptor в постнатальный период может быть связано с переходом от анаболического метаболизма к катаболическим процессам, включая активацию аутофагии, и служить адаптационным механизмом, направленным на сохранение тканевого гомеостаза при возрастных и стрессовых воздействиях.

Установленная корреляция между экспрессией Raptor и пролиферативной активностью фибробластов открывает перспективы для дальнейших исследований роли mTORC1 в контексте репликативного старения фибробластов кожи.

## **ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

**Вклад авторов.** Т.Н. Прокопьева — работа с данными, анализ данных, проведение исследования, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; Н.Н. Голубцова — определение концепции, работа с данными, анализ данных, проведение исследования, администрирование проекта, обеспечение исследования, руководство исследованием, валидация, визуализация, пересмотр и редактирование рукописи; А.Г. Гунин — определение концепции, работа с данными, анализ данных, проведение исследования, разработка методологии, обеспечение исследования, программное обеспечение, руководство исследованием. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

**Благодарности.** Авторы выражают признательность БУ «Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы» Минздрава Чувашии за предоставление аутопсийного материала.

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова (протокол № 04 от 15.11.2021).

**Согласие на публикацию.** Неприменимо.

**Раскрытие интересов.** Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

**Оригинальность.** Данные, использованные в графиках на рис. 3, ранее опубликованы в статье [11] © Морфологические ведомости. Медицинский университет «РЕАВИЗ». ISSN: 1812-3171; eISSN: 2686-8741. Публикуются повторно с разрешения администрации журнала.

**Доступ к данным.** Все данные, полученные в настоящем исследовании, доступны в статье.

**Генеративный искусственный интеллект.** При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

**Рассмотрение и рецензирование.** Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали один внешний рецензент, два члена редакционной коллегии и научный редактор издания.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contributions:** T.N. Prokopeva: data curation, formal analysis, investigation, visualization, writing—original draft, writing – review & editing; N.N. Golubtsova: conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, project administration, resources, supervision, validation, visualization, writing—review & editing; A.G. Gunin: conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, methodology, resources, software, supervision. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

**Acknowledgments:** The authors express their gratitude to the Republican Bureau of Forensic Medical Examination, Ministry of Health of the Chuvash Republic, for providing autopsy materials.

**Ethics approval:** The study was approved by the Local Ethics Committee of Chuvash State University named after I.N. Ulyanov (Minutes No. 04 dated November 15, 2021).

**Consent for publication:** Not applicable.

**Disclosure of interests:** The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

**Statement of originality:** Figure 3 (a, b) were previously printed in [11] © Morphological Newsletter: Medical University REAVIZ ISSN: 1812-3171 eISSN: 2686-8741 / Republished with the permission of the journal's administration.

**Data availability statement:** All data generated during this study are available in the article.

**Generative AI:** No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

**Provenance and peer-review:** This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer-review process involved one external reviewer, two members of the Editorial Board, and the in-house science editor.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Liu X, Guo B, Li Q, Nie J. mTOR in metabolic homeostasis and disease. *Exp Cell Res.* 2024;441(2):114173. doi: 10.1016/j.yexcr.2024.114173 EDN: WPQUGE
2. Wu M, Cong Y, Wang K, et al. Bisphenol A impairs macrophages through inhibiting autophagy via AMPK/mTOR signaling pathway and inducing apoptosis. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2022;234:113395. doi: 10.1016/j.ecoenv.2022.113395 EDN: TDFKXF
3. Oleksak P, Nepovimova E, Chrienova Z, et al. Contemporary mTOR inhibitor scaffolds to diseases breakdown: A patent review (2015–2021). *Eur J Med Chem.* 2022;238:114498. doi: 10.1016/j.ejmech.2022.114498 EDN: FDZJFA
4. Karagianni F, Pavlidis A, Malakou LS, et al. Predominant role of mTOR signaling in skin diseases with therapeutic potential. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1693. doi: 10.3390/ijms23031693 EDN:

HWYBRW

5. Xu C, Pan X, Wang D, et al. O-GlcNAcylation of Raptor transduces glucose signals to mTORC1. *Mol Cell*. 2023;83(16):3027–3040.e11. doi: 10.1016/j.molcel.2023.07.011 EDN: EOSETX
6. Ding X, Bloch W, Iden S, et al. mTORC1 and mTORC2 regulate skin morphogenesis and epidermal barrier formation. *Nat Commun*. 2016;7:13226. doi: 10.1038/ncomms13226
7. Ben-Sahra I, Hoxhaj G, Ricoult SJH, et al. mTORC1 induces purine synthesis through control of the mitochondrial tetrahydrofolate cycle. *Science*. 2016;351(6274):728–733. doi: 10.1126/science.aad0489
8. Schmeisser K, Parker JA. Pleiotropic effects of mTOR and autophagy during development and aging. *Front Cell Dev Biol*. 2019;7:192. doi: 10.3389/fcell.2019.00192 EDN: YINIAW
9. Mannick JB, Lamming DW. Targeting the biology of aging with mTOR inhibitors. *Nat Aging*. 2023;3(6):642–660. doi: 10.1038/s43587-023-00416-y EDN: LYCXJV
10. Zhang J, Yu H, Man MQ, et al. Aging in the dermis: fibroblast senescence and its significance. *Aging Cell*. 2024;23(2):e14054. doi: 10.1111/accel.14054 EDN: HSNIUJ
11. Golubtsova NN, Prokop'eva TN. Immunohistochemical study of mTOR+-fibroblasts in the human skin development and aging dynamics. *Morphological newsletter*. 2024;32(4):id-915 doi: 10.20340/mv-mn.2024.32(4).915 EDN: QGQVPE
12. Chen Q, Zhang H, Yang Y, et al. Metformin attenuates UVA-induced skin photoaging by suppressing mitophagy and the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Int J Mol Sci*. 2022;23(13):6960. doi: 10.3390/ijms23136960 EDN: OCFXIF
13. Wang M, Charareh P, Lei X, Zhong JL. Autophagy: multiple mechanisms to protect skin from ultraviolet radiation-driven photoaging. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:8135985. doi: 10.1155/2019/8135985 EDN: TTIETT
14. Gunin AG, Golubtsova NN, Denisova TG, Miheeva EV. Tumor necrosis factor in fibroblasts of human dermis in the process of physiological aging. *Advances in Gerontology*. 2025;38(2):229–235. doi: 10.34922/AE.2025.38.2.008 EDN: GNTIFQ
15. Lim GE, Park JE, Cho YH, et al. Alpha-neoendorphin can reduce UVB-induced skin photoaging by activating cellular autophagy. *Arch Biochem Biophys*. 2020;689:108437. doi: 10.1016/j.abb.2020.108437 EDN: RNJEKV
16. Golubtsova NN, Prokopyeva TN, Gunin AG. mTOR signaling in skin regeneration regulation while aging. In: *Proceedings of the VI National Congress on Regenerative Medicine*. Saint Petersburg: Eco-Vector; 2024. (In Russ.) P. 220–221. EDN: YULATQ

## ОБ АВТОРАХ AUTHORS' INFO

<p>* <b>Голубцова Наталья Николаевна</b>, д-р биол. наук, доцент; адрес: Россия, 428000, Чебоксары, Московский пр-кт, д. 45; ORCID: 0000-0002-5436-1333; eLibrarySPIN: 5451-9030; e-mail: golubnata@list.ru</p>	<p>* <b>Natalia N. Golubtsova</b>, Dr. Sci. (Biology), Associate Professor; address: 45 Moskovski ave, Cheboksary, Russia, 428000; ORCID: 0000-0002-5436-1333; eLibrarySPIN: 5451-9030; e-mail: golubnata@list.ru</p>
<p><b>Прокопьева Татьяна Николаевна</b>; ORCID: 0009-0007-5937-1315; eLibrarySPIN: 5869-8856;</p>	<p><b>Tatiana N. Prokopyeva</b>, MD; ORCID: 0009-0007-5937-1315; eLibrarySPIN: 5869-8856;</p>

e-mail: doctor.geriatr@gmail.com	e-mail: doctor.geriatr@gmail.com
<b>Гунин Андрей Германович</b> , д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-8383-5190; eLibrary SPIN: 3979-0470; e-mail: drgunin@mail.ru	<b>Andrei G. Gunin</b> , Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0001-8383-5190; eLibrary SPIN: 3979-0470; e-mail: drgunin@mail.ru

Таблица 1. Распределение образцов кожи плодов, мужчин и женщин по группам  
Table 1. Distribution of skin samples from fetuses, men, and women by group

Количество образцов	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
134	29	24	28	25	28
Из них мужчин/женщин	17/12	10/14	18/10	14/11	18/10

**РИСУНКИ**

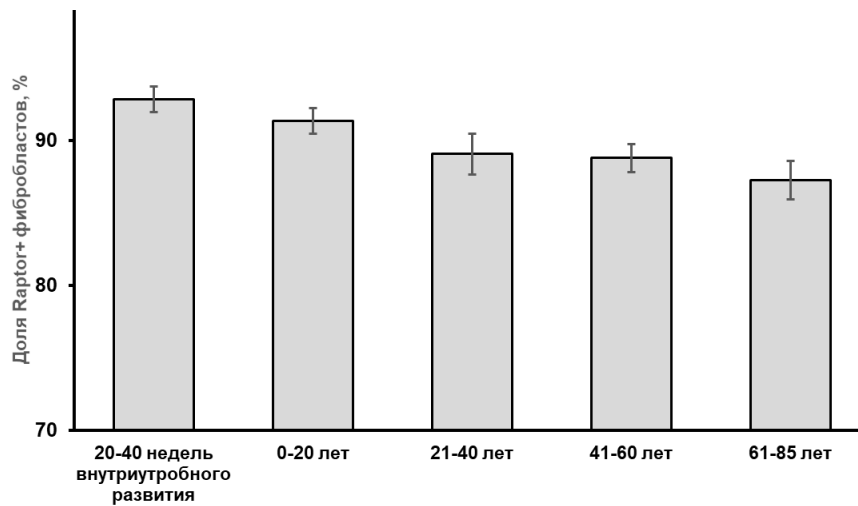


Рис. 1. Результаты иммуногистохимического окрашивания Raptor+ фибробластов в возрастной динамике. По оси абсцисс — возрастные группы, по оси ординат — доля фибробластов, имеющих положительное окрашивание по отношению к общему числу фибробластов.

Fig. 1 Results of immunohistochemical staining of Raptor+ fibroblasts across age dynamics. The x-axis indicates age groups; the y-axis indicates percentage of fibroblasts showing positive staining relative to the total number of fibroblasts.

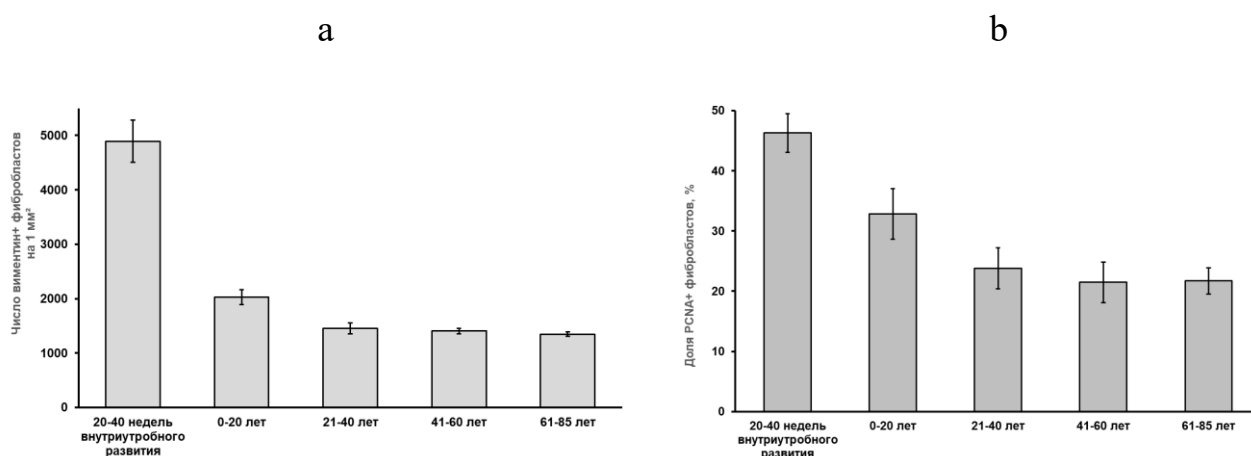


Рис. 2. Результаты иммуногистохимического окрашивания: *a* — число виментин+ фибробластов на 1 мм<sup>2</sup> дермы ( $p < 0,05$ ); *b* — доля PCNA+ фибробластов. По оси абсцисс — возрастные группы, по оси ординат: рисунок *a* — общее число фибробластов на 1 мм<sup>2</sup>; *b* — доля фибробластов, имеющих положительное окрашивание по отношению к общему числу фибробластов на 1 мм<sup>2</sup> дермы. [11] © Морфологические ведомости. Медицинский университет «РЕАВИЗ» ISSN: 1812-3171; eISSN: 2686-8741. Публикуется повторно с разрешения администрации журнала.

Fig. 2. Results of immunohistochemical staining: *a*, number of vimentin + fibroblasts per 1 mm<sup>2</sup> of dermis ( $p < 0.05$ ); *b*, proportion of PCNA+ fibroblasts. The x-axis indicates age groups; the y-axis indicates for *a*: total number of fibroblasts per 1 mm<sup>2</sup>; for *b*: percentage of fibroblasts showing positive staining relative to the total number of fibroblasts per 1 mm<sup>2</sup> of dermis. [11] © Morphological Newsletter. Medical University REAVIZ ISSN: 1812-3171; eISSN: 2686-8741. Reprinted with permission from the journal's administration.

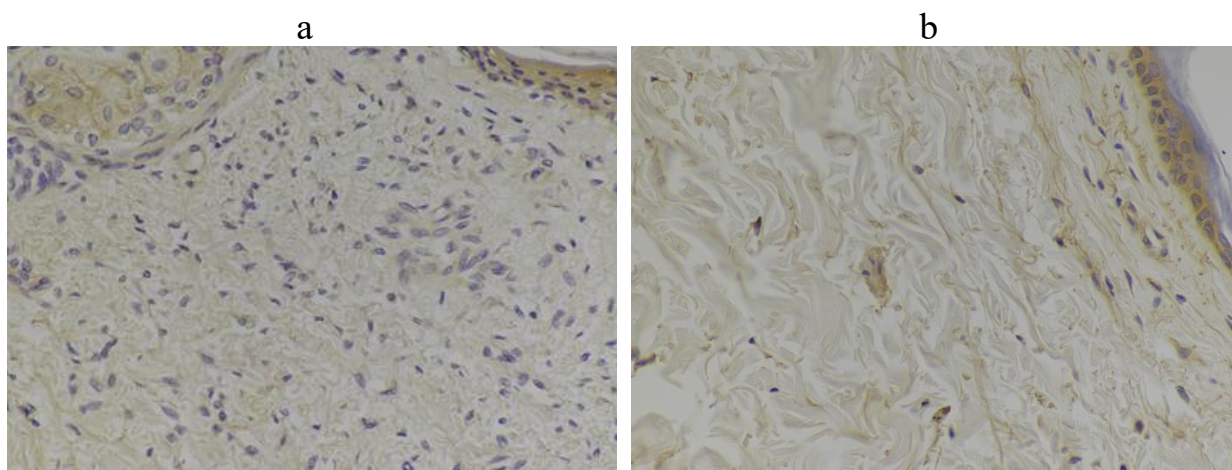


Рис. 3. Raptor+ фибробласты в коже плода мужского пола 22 нед. внутриутробного развития (*a*) и мужчины в возрасте 75 лет (*b*). Иммуногистохимическая реакция выявила уменьшение доли Raptor+ фибробластов в дерме с возрастом. Увеличение 400×.

Fig. 3. Raptor+ fibroblasts in the skin of a male fetus at 22 weeks of gestation (a) and a 75-year-old male (b). Immunohistochemical staining revealed an age-related decrease in the proportion of Raptor+ fibroblasts in the dermis. Magnification 400×.